

Année 1971

THÈSE

N°

129

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Abner HAMOU

né le 2 Décembre 1941 à FES (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE D'UN CAS DE SYNDROME DE RUBINSTEIN ET TAYBI
AVEC ANOMALIES GÉNITALES

Président : M. THIEFFRY, Professeur

A mes chers parents

A qui je dois tant. je leur dédie
cette vie médicale. Je ferai tout en
mon pouvoir pour être digne d'eux, de
la confiance qu'ils ont mis en moi et
de tout le dévouement et l'affection
qu'ils m'ont portés.

A ma femme chérie

Qui m'a toujours aidé au long de
mes études. Qu'elle trouve ici le
témoignage de mon amour.

A mes chers frères et soeurs

Il serait inutile de préciser que
j'espère ne pas décevoir ceux que
j'aime.

A ma regrettée soeur chérie, Suzanne

Son souvenir est toujours vivant
en moi.

A toute ma famille

A tous mes amis.



A mon Président de Thèse :

Monsieur le Professeur THIEFFRY

professeur de clinique de Pédiatrie et de puériculture,
Médecin de l'hôpital Saint Vincent de Paul - PARIS.

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

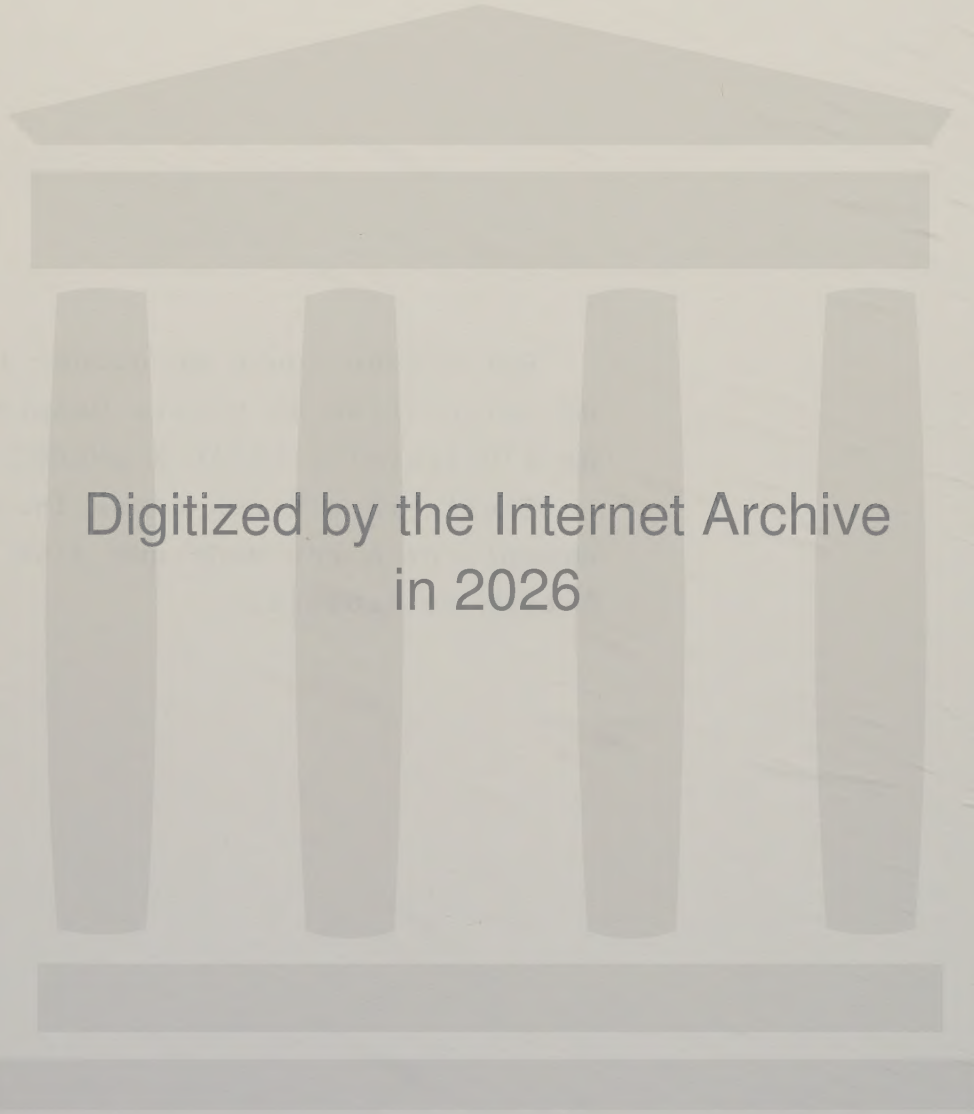
Qu'il trouve ici, l'expression de ma respectueuse
gratitude.

A mon Maître :

Monsieur le Professeur Agrégé BOISSE
Assistant des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu me donner le sujet
de cette Thèse au Centre Hospitalier
de l'Université LAVAL à QUEBEC.

C'est grâce à ses conseils, à son
exemple et à son aide que j'ai mené
à bien ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris.

Hommages respectueux.

A mon Jury de Thèse.

INTRODUCTION

Lors de mon internat au Centre Hospitalier de l'Université LAVAL à QUEBEC, nous avons eu l'occasion d'hospitaliser une fillette, Diane D...; âgée de 13 ans, dans le service de Pédiatrie du Docteur GOURDEAU, pour :

- un ensemble malformatif
- et pour des ménométrorragies apparues depuis l'âge de 8 ans.

La ressemblance de cette fillette avec les enfants décrits par RUBINSTEIN et TAYBI lors de la description du syndrome qui porte aujourd'hui leur nom est incontestable.

Diane D..., en plus du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI, présente un problème gynécologique.

Le diagnostic de :

* bifidité utérine

et de * troubles fonctionnels avec saignement
 d'origine oestrogénique chez une fillette
 présentant des ovaires infantiles,

est posé.

Certes, notre but n'est pas de redécrire le syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI, mais d'insister sur la particularité de notre patiente qui présente, en plus du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI, des anomalies du tractus génital.

Avec la collaboration du Docteur BOISSE, nous nous proposons de faire l'étude de toute la littérature du syndrome, afin de rechercher si cette association de bifidité utérine au syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI a déjà été décrite, et,

surtout, d'essayer de savoir si ces troubles gynécologiques sont une constante dans le syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI chez la femme, ou, est-ce une pure coïncidence chez notre propositus.

DESCRIPTION CLINIQUE PHYSIQUE

ET

INVESTIGATIONS COMPLETES DE DIANE D...

Nous avons admis le 30 Mars 1970, dans le service de Pédiatrie (Dr Robert GOURDEAU) du CENTRE HOSPITALIER DE L'UNIVERSITE LAVAL à QUEBEC, une fillette Diane D... âgée de 13 ans pour :

- Malformations du visage et des extrémités
- Retard mental
- Ménométrorragie
- Obésité

Diane D... est la 2ème enfant d'une fratrie de 4. Ses 3 soeurs, ainsi que leurs parents (non consanguins) ne présentent aucune tare physique.

L'âge des parents à la naissance du propositus était de 27 ans pour le père et de 25 ans pour la mère.

La grossesse s'est déroulée normalement, en particulier, il n'a pas été noté d'hydramnios chez la mère, pas de maladies éruptives, pas de rubéole. Aucune exposition aux rayons X durant la grossesse, ni la prise ou l'administration d'aucun médicament.

L'accouchement est survenu prématurément à la 35^{ème} semaine de grossesse le 23 Avril 1957.

Diane D... pesait alors 3 004 grammes (6 livres et 10 onces), et mesurait 49,53 cm (19 pouces $\frac{1}{2}$). Elle a crié de suite.

Le pédiatre FORTIER constate à l'examen néo-natal :
" Enfant qui présente un ictère généralisé assez marqué
avec quelques placards verdâtres au niveau du bras gauche
au niveau des mains qui sont larges et courtes.

Le pouce est élargi et plat. Au niveau des pieds, les gros orteils sont également élargis et plats.

L'examen pulmonaire est négatif. La rate n'est pas palpable. Le foie déborde légèrement le gril costal."

Le développement ~~premy~~ psycho-moteur accusait un certain retard. En effet, l'enfant a eu sa première dent et s'est tenue assise à 8 mois, elle n'a marché qu'à 22 mois et n'était tout à fait propre qu'à 7 ans.

Sa douceur et son affectivité sont notées et appréciées de sa famille.

Vers l'âge de 4 ans, on notait déjà chez l'enfant une nette tendance à l'obésité.

A 8 ans, apparaissent les premières règles. Ces hémorragies vont être de plus en plus fréquentes, et d'annuelles qu'elles étaient à 8 et 9 ans, elles deviennent trimestrielles à 10 ans, tous les 2 mois à 11 ans, tous les mois à 12 ans et tous les 15 jours à 13 ans.

Leur durée est également progressive et tend à atteindre la semaine.

Ces menstruations restent indolores et n'altèrent en rien l'état général de l'enfant.

Entre 2 périodes de menstruations, il persiste un écoulement vaginal brûnatre, nauséabond, parfois abondant et causant chez la fillette déjà obèse des lésions prurigineuses de vulvo-vaginite.

C'est pour ce tableau clinique ainsi que pour le bilan du retard mental et de l'ensemble malformatif que Diane D... est hospitalisée.

A l'examen on est frappé par :

LE FACIES

L'effilement antérieur de la région bucco-nasale, souligné par l'entrebaillement et la débord de la lèvre inférieure, avec rétrognatisme modéré, associé à un aplatissement occipital marqué qui amenuise la périmètre

cranien (52 cm, la normale étant 53,8 cm) donnant au faciès un profil triangulaire et faisant penser à une tête de mouton.

De face, l'axe des yeux est antimongoloïde, les cils et les sourcils sont bien fournis. On note une ptose palpébrale.

Le nez présente une déviation de la cloison vers la droite, laquelle s'étale au niveau de l'orifice narinaire droit, sans toutefois l'obstruer complètement.

Les dents sont de qualité médiocre : l'émail des régions juxta-gingivales est le siège de dépôts noirâtres.

Il existe un palais ogival marqué.

Les oreilles sont mal ourlées mais de siège normal.

Les cheveux sont bassement implantés tant au niveau du front qu'à la région de la nuque où ils se continuent par un fin duvet jusque dans la partie supérieure du dos.

LES MALFORMATIONS AU NIVEAU DES MEMBRES

Les mains sont épaisses et courtes dans l'ensemble.

Les doigts sont élargis et raccourcis, Cette anomalie est surtout soulignée au niveau des pouces qui, par leur implantation haute, et par leur terminaison évoquent l'aspect de spatule.

L'opposition avec les autres doigts est difficile à obtenir.

Les ongles sont fins et cassants, de faible surface.

Au niveau des membres inférieurs :

Les pieds sont petits et élargis. Le gros orteil frappe par son aplatissement et son raccourcissement.

Il existe un hallux vagus bilatéral.

DISSOCIATION DANS LE DEVELOPPEMENT STATURO-PONDERAL

Diane D... est petite pour son âge.

Sa taille 140,5 cm la place en dessous du 10^{ème} percentil.

Son poids de 62,25 kg est au-dessus du 90 ème centil, et correspond à celui d'une personne adulte.

Son obésité est harmonieusement répartie à l'ensemble du corps. Elle s'accompagne de vergetures multiples, larges siégeant à la taille, dans la région duus ombilicale, et à la partie supérieure du thorax.

Les glandes mammaires sont très développées depuis l'âge de 9 ans, sans pigmentation mammelonnaire.

Il n'existe pas de pilosité dans les régions axillaires et pubienne.

LE RESTE DE L'EXAMEN PHYSIQUE REVELE

- Une hypotonie musculaire modérée
- Une hyperlaxité ligamentaire marquée, surtout aux coudes avec une extension du bras sur l'avant-bras dépassant 180°, une accentuation des angles métacarpo-phalangiens
- Une hyper-réflexie ostéo-tendineuse, en particulier des réflexes rotuliens vifs déclenchés par une simple chiquenaude sue les tendons rotuliens
- La démarche est également très particulière. Diane D... marche les jambes écartées, les pieds rejetés en dehors, à petits pas en se dandinant. Démarche que l'on pourrait qualifier de démarche "en canard"

Le reste de l'examen physique est normal, en particulier :

- Examen cardio-vasculaire normal :
 - T.A. 120/80
 - Les bruits du coeur sont réguliers et bien perçus. Il n'y a pas de bruit surajouté et les espaces B1 B2 sont clairs.
 - Les pouls carotidiens, radiaux, fémoraux poplités, pédieux et tibiaux postérieurs sont tous perçus, symétriques et synchrones.

- Examen pulmonaire normal :

- L'ampliation thoracique à l'inspection, la sonorité à la percussion, les vibrations vocales à la palpation sont bi-latéraux et symétriques.
A l'auscultation, le murmure vésiculaire est clair dans les deux champs pulmonaires.

- Examen de l'abdomen :

- En dehors de la paroi épaisse et des vergetures que nous avons mentionnées plus haut, il est strictement normal.
En particulier, le foie n'est pas palpable.
La rate n'est pas perçue, l'abdomen est souple, non douloureux à la palpation.
Il n'y a pas de contact lombaire.

LE RETARD MENTAL :

La malade accuse une déficience mantale sérieuse.

A l'échelle d'intelligence de Stanford-Binet, elle atteint à peine l'âge mental de trois ans et demi, soit un Q.I. de 34.

L'attention est très limitée, la mémoire également.

Elle n'a aucune notion du nombre, du temps, de tout ce qui demande un minimum de conceptualisation et de concentration ou d'abstraction.

Elle reconnaît et peut nommer les objets usuels, mais elle ne peut pas les décrire.

Elle répond d'une voix nasillarde par monosyllabes, ne pouvant construire de phrases.

Elle s'alimente seule et peut parfois s'habiller sans aide.

Quand elle sourit, elle semble faire une grimace par la fermeture serrée et prolongée des yeux.

Devant ce tableau clinique associant :

- faciès particulier
- malformations des pouces et des gros orteils
- arriération mentale,

le diagnostic de syndrome de Rubinstein et Taybi a été envisagé.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Les examens radiographiques montrent :

1) au niveau des MAINS :

Une brachymétacarpie du 1^{er} métacarpien, un élargissement de la phalange proximale avec obliquité des surfaces articulaires donnant à la 1^{ère} phalange un aspect losangique.

La phalange distale est raccourcie, élargie et subluxée en dehors.

2) au niveau des PIEDS :

Il existe un hallux valgus subluxé du côté gauche et dévié du côté droit.

On note également un élargissement et un raccourcissement de la phalange proximale avec obliquité des surfaces articulaires et un important élargissement de la phalange distale.

3) sur les clichés du BASSIN :

L'on note au niveau de l'articulation coxo-fémorale gauche un important aplatissement de la tête fémorale et une obliquité de son toit. L'interligne articulaire est respecté

4) au niveau de la colonne dorso-lombaire :

Présence de nombreuses hernies intra-spongieuses et retro-marginales.

5) LES CLICHES CRANIENS :

objectivent un aplatissement occipital et un épaissement du diploë.

L'on note également une agénésie du sinus frontal et une diminution de transparence du sinus maxillaire gauche

6) SELLE TURCQUE :

Elle est de dimensions et de configurations normales. Les constituants ne sont ni décalcifiés, ni amincis.

7) L'AGE OSSEUX :

D'après les tables de GRENLICH et PYLE est dans les limites de la normale.

8) UROGRAPHIE INTRA-VEINEUSE :

* Cliché de l'abdomen sans préparation :

L'ombre rénale gauche est en majeure partie masquée par le contenu stomacal.

Du côté droit, le rein est faiblement identifiable, les contours et volumes sont sensiblement normaux.

* Après l'injection de la substance de contraste :

L'excrétion rénale est synchrone, d'excellente qualité et l'aspect des calices, des bassinets, des uretères et même de la vessie est dans les limites de la normale.

L'électroencéphalogramme : (EEG)

Le tracé au repos est irrégulier et instable. Il présente un aspect : un alpha variable de 8 à 4 cycles/sec. par 30 à 80 microvolts auquel s'ajoutent des ondes Thêta irrégulières avec une amplitude un peu plus grande.

La réaction d'arrêt visuel est marquée; et, sur les régions temporo-centrales, on remarque un mélange

d'Alpha et de Thêta de morphologie irrégulière avec une amplitude de 50 à 100 microvolts.

Au pôle antérieur on note des rythmes rapides.

L'hyperventilation accentue quelque peu l'abondance des ondes Thêta sur la moitié postérieure cérébrale.

La stimulation lumineuse intermittente est irritative et fait apparaître des variations de voltage qui sont constituées d'éléments aigus de la bande Alpha et Thêta avec une amplitude qui peut dépasser 150 microvolts.

En conclusion :

Le tracé électroencéphalogramme montre des signes d'encéphalopathie diffuse, modérée, avec des signes irritatifs pouvant provenir des structures sous corticales.

L'électrocardiogramme (E.C.G.)

L'analyse de l'E.C.G. montre des signes de bloc de branche droit incomplet.

Le cariotype :

Il est normal. Les cellules examinées donnent une formule chromosomique 46 XX.

La chromatine sexuelle (par la technique du frottis buccal) montre à deux reprises des cellules positives à 26% (N. 401)

Les examens sanguins :

Formule sanguine,

Bilan électrolytique,

Glycémie,

Lipémie,

Electrophorèse des lipoprotéines,

Tous ces examens sont normaux .

1) La formule sanguine :

Hémoglobine	12,1 mg/ 100 cc
Hématocrite	38 %
Globules rouges	4 800 000/ mm ³
C.G.M.H.	31,8 % (N : 34 ± 2)
Globules blancs	12 000/mm ³
Poly.neutrophyles	69 %
Poly. éosinophyles	3 %
Lymphocytes	26 %
Monocytes	2 %
Plaquettes normales	

2) Le bilan électrolytique :

Na	134,5 meq/l	(N:135-150)
K	4,3 meq/l	(N:3,5-5,0)
Cl	99 meq/l	(N:95-110)
Phosphore	4,32 mg %	(N:3,0-4,5)
Calcium	9,5 mg %	(N:8,5-10,5)

3) Electrophorèse des protéines :

Protéines totales 6,0 (N: 6,0 - 8,0 g %)

	%	N %
Albumine	57,5	48 - 65
Globuline Alpha 1	2,9	3,1 - 4,8
Globuline Alpha 2	14,3	8,0 - 13,2
Globuline Beta	13,8	9,8 - 16,0
Globuline Gamma	11,5	11,0 - 21,0
Albumine/globuline	1,35	1,1 - 2,2

4) Bilan lipidique :

Lipémie	643 mg/100ml	(N : 450 - 1000)
Cholestérol	213 mg/100ml	(N : 120 - 230)

Phospholipides	200 mg/100ml	(N : 125-300)
Triglycérides	142 mg/100ml	(N : 10-140)
Sérum limpide		

5) Electrophorèse des lipoprotéines :

Chylomicron absent

Lipoprotéines Beta normales

Lipoprotéines pré-Beta normales

Lipoprotéines Alpha normales

6) Chromatographie des acides aminés :

montre une augmentation de l'acide glutamique avec un
taux de 34,0 % (N : 8 - 18 %)

Les autres acides aminés :

ornithine	11,4 %	normal
alanine	24,0 %	normal
glycine	9,8 %	normal
serine	20,8 %	normal

7) la glycémie : 0,9 g/l (N : 0,65 - 110 g/l)

8) la calcémie : 7,8

9) la phosphorémie : 4,2 mg %

Les examens urinaires :

1) Examen sommaire :

Couleur citrin

Aspect limpide

Densité 1029

Ph 6

Albumine négatif

Sucre négatif

Acétone négatif

2) Examen microscopique :

Cellules épithéliales	10 à 5 par champ
Leucocytes	5 à 10 par champ
	microscopique

3) Culture des urines :

Examen direct	recherche négative de pus
Culture	coliforme
Numération	inférieure à 10 000 bactéries/ml
cristaux d'urate amorphe	
Traces d'acide hippurique	
Muccopolysaccharides	1 mg/100 ml (N : 0)

4) Taux des F.S.H.:

Il a été à plusieurs examens, compris entre 22 et 32 unités
souris/ 24 heures (N : 6 - 53)

5) La créatinurie:

Comprise entre 0,5 et 2,3 g /24 heures (N : 0,8 - 1,5 g/24h)

6) Taux d'oestrogènes: 68,2 mg/24h (N : 4 -60)

7) Le dosage du Pregnanédiol : 4,2 mg/24h

N : phase proliférative	0,5 - 1,5
phase lutéinique	2,0 - 7,0

8) Taux du Prégnanétriol: 3,1mg/24h

N : 0,3 à 1,1 mg/24h

9) Les 17 CETO compris entre 2,4 mg/24h et 2,8 mg/24h

N : 3,0 à 5,0

10) Les 17 OH : ont été successivement à 0,4 mg/24h
3,3 mg/24h
2,6 mg/24h
N : 2 à 6 mg/24h

TABEAU RECAPITULATIF DES RESULTATS D'EXAMENS DE LABORATOIRE

+++++

DATE	Volume urinaire	17 CETO par 24h	17 OH par 24h	F S H	créatinurie par 24 h
28.5.70	920cc/24h	4,1mg/24h N : 5-15	2,6mg N : 2à6		10g N : 0,8à 1,5
1.6.70	920 cc			32 U sou ris N : 6 à 53	1,0 % N : 0,8 à 1,5
9.4.70	400 cc	2,8mg	3,3 mg		0,8 g N : 0,8à 1,5
14.4.70	425 cc	2,4mg N : 5 à 15	0,4 mg N : 2 à 6		0,6 g N : 0,8 à 1,5
20.4.70	1975 cc par 24h				2,3 g N : 0,8 à 1,5
23.4.70	1300 cc/48 h			22 U souris N : 6à 53	
27.4.70	1975cc/24h				2,3g/24 h N : 0,8 à 1,5
7.5.70	820cc/48h				1,2mg/48h

AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

+++++

DATE	oestrogène	Prégnanédiol	Prégnanétriol	Volume urinaire
20.4.70	68,2 mg par 24 h N : 4 à 60			1975 cc/24h
27.4.70		4,2 mg/24h N phase prolificati ve 0,5-1,5 N phase lutéinique 2,0 - 7,0	3,1 mg/24h N : 0,3 à 1,1	1975 cc/24h

DERMATOGLYPHES DES MAINS

D I A N E D . . .

PLIS PALMAIRES ET PLIS DES DOIGTS NORMAUX BILATERALEMENT

MAIN DROITE

Paume

- deux triradius axiaux formant des angles atd de 35° et de 52°
- boucle cubitale sur éminence hypothénar
- absence d'un triradius digital probablement à la base du quatrième doigt et formation d'un triradius interdigital "cd" entre le quatrième et le cinquième doigt.

Doigts

I = B.C.	Intensité	:	3
II = B.C.	" "	:	5
III = B.C.	" "	:	10
IV = B.C.	" "	:	11
V = B.C.	" "	:	6

La règle de Penrose

- $nt + I = nb + nd$ se vérifié
- $10 + I = 6 + 5$

MAIN GAUCHE

Paume

- présence d'un seul triradius axial dont l'angle atd est de 37°
- on note de la même façon l'absence d'un triradius digital et la formation d'un triradius interdigital "cd"
- aucune figure sur les éminences thénar et hypothénar

Doigts

I = B.C.	Intensité	:	0
II = D.B.	" " "	:	0 et 3
III = B.R.	" " "	:	7
IV = B.C.	" " "	:	13
V = B.C.	" " "	:	13

La règle de Penrose

- $nt + I = nb + nd$ se vérifie
- $10 + I = 6 + 5$

CONCLUSION

- L'intensité totale est de 77, ce qui est abaissé pour une femme (Normale 127), mais si l'on considère les rapports du père et des deux soeurs qui ont aussi des intensités abaissées, on peut penser à un caractère héréditaire puisque l'intensité est transmissible d'après plusieurs auteurs.
- L'angle "atd" qui détermine la position du triradius axial est surement modifié par la présence du triradius

interdigital "cd" qui est déplacé comparativement à un "d" normal. A la main droite, on peut dire qu'à cause de sa structure en "Y", on a affaire à un "t", ce qui est anormal.

- La boucle cubitale sur l'éminence hypothénar de la main droite survient chez environ 10% de la population et a été rapportée dans quelques cas du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI.
- L'absence d'un triradius à la base d'un doigt (probablement le "c") survient dans les deux mains chez environ 3,2% de la population féminine.
- La présence de huit boucles cubitales ne peut, à notre avis, être significative, cette figure étant toujours la plus fréquente.

N.B. - Les moyennes données dans ce rapport proviennent d'études anglaises qui sont peut-être différentes de ce que l'on observerait dans une population canadienne française, si cette dernière avait été étudiée.

légende: B.C. = boucle cubitale
B.R. = boucle radiale
D.B. = double boucle

DERMATOGLYPHES

PERE DE DIANE D . . .

Examen fait le 7.5.1970

Plis palmaires normaux

Triradiés digitaux normaux

Présence de deux triradiés axiaux

à la main droite angle "atd" supérieur à 45°

à la main gauche angle "atd" 43° et 47°

Présence de motifs sur les éminences hypothénar

A droite une boucle cubitale

A gauche une boucle cubitale et une boucle radiale provoquant la formation d'un "t"

Présence de boucles cubitales sur les dix doigts

Total des crêtes 63, inférieur à la normale pour un homme (145,18)

CONCLUSION

Dermatoglyphes légèrement anormales présentant des motifs sur l'aire hypothénar, un nombre de crêtes abaissé et un triradius axial en position "t" à la main gauche.

DERMATOGLYPHES

M E R E D E D I A N E D . . .

Examen fait le 7.5.1970

Plis palmaires normaux à la main gauche
Possibilité d'une ligne de SYDNEY à la main droite
Plis de flexion digitaux normaux
Triradiés digitaux C manquent
Triradiés axiaux en position $t \inf 45^\circ$
Absence de motifs sur les aires thénar et hypothénar
Motifs digitaux normaux
Total des crêtes 132 - Normal

CONCLUSION :

Légère anomalie : ligne de Sydney (transitionnelle)
et absence de Triradié C

Ceci peut être considéré comme normal.

HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

En 1962, RUBINSTEIN et TAYBI ont été frappés par les anomalies morphologiques et surtout la ressemblance faciale de deux enfants arriérés mentaux, alors qu'aucun lien de parenté ne les unissait.

Après avoir étudié ces deux patients en s'efforçant de leur trouver des signes cliniques communs, les auteurs font parvenir les observations et les photographies de ces deux cas à plusieurs médecins s'occupant tout spécialement d'enfants retardés. Rubinstein et Taybi reçoivent alors les observations de deux cas en Angleterre et d'un cas en Géorgie qui avaient une ressemblance marquée avec les deux patients de Rubinstein et Taybi.

Un peu plus tard, trois autres cas sont observés dans la clinique de Rubinstein et un autre cas dans l'état de Colombie. Rubinstein et Taybi font alors une étude complète de ces sept cas et décrivent en 1963 le syndrome de l'élargissement et raccourcissement des pouces et des gros orteils avec anomalie faciale qui porte aujourd'hui leur nom.

La première observation décrite portait sur une fillette de trois ans et demi, second enfant d'une fratrie de deux. Le frère aîné âgé de sept ans était considéré comme normal. Il n'y a pas d'histoire de consanguinité. La grossesse s'est déroulée normalement et l'enfant est né à terme.

- A l'examen néo-natal / on notait

- un élargissement des pouces et des gros orteils
- un retard dans le développement psycho-moteur de l'enfant
 - * l'enfant a souri à quatre mois
 - * ses premières dents sont apparues à 13 mois
 - * elle s'est tenue assise à 22 mois
 - * elle a dit "mama" à 30 mois

- * fermeture de la fontanelle antérieure à 30 mois
- * elle s'est tenue debout à 36 mois
- * de plus, l'enfant présente des infections pulmonaires fréquentes.

- A l'examen physique de trois ans et demi l'on retrouvait un retard statural important

- elle mesurait 86 cm $\frac{1}{2}$ de taille
- 45 cm de périmètre cranien
- ptosis de la paupière gauche
- une énophtalmie de l'œil gauche
- une fissure palpébrale et un axe des yeux anti-mongoloïde
- un palais ogival
- un nez élargi avec déviation de la cloison nasale

- Les examens complémentaires sanguins et urinaires étaient tous normaux

- un cariotype normal 46 xx chromosomes
- Les radiographies montraient
 - * un élargissement du foramen magnum
 - * un âge osseux compris entre 18 mois et 2ans $\frac{1}{2}$
 - * un élargissement de la phalange distale des gros orteils et une phalange distale des pouces courte, épaisse et élargie
- l'E.E.G montrait des ondes lentes, sans signification pathologique
- l'E.C.G était normal
- une évaluation psychologique donnait un Q.I à 38

Rubinstein et Taybi publient également 6 autres cas et se résument en donnant les signes majeurs et communs observés chez ces enfants, SOIT :

- 1) un raccourcissement et élargissement des phalanges distales des pouces et des gros orteils
- 2) un retard psycho-moteur important
- 3) un palais ogival
- 4) des antécédents d'infection respiratoire

- 5) une ectopie ou descente incomplète des testicules chez les garçons puisque la constatation est faite dans 5 cas sur 5 garçons décrits

Ainsi que des signes qu'ils considèrent comme accessoires car non constants, tels

- * un faciès laid d'aspect bizarre avec un nez crochu et un axe anti-mongoloïde des yeux
- * une microcranie
- * des anomalies des autres doigts
- * des antécédents de retard de fermeture et d'élargissement de la fontanelle antérieure
- * un retard de l'âge osseux.

Les auteurs insistent déjà sur l'histoire familiale strictement négative et la normalité des résultats d'examens de laboratoire.

Toutefois ces derniers concluent après leur première publication que cet ensemble de signes jamais encore décrits pouvait être une association fortuite. Cependant le nombre des publications suivantes prouve l'autonomie du syndrome.

ooo

+++ En 1964, COFFIN en Californie, décrit 6 nouveaux cas concernant 3 garçons et 3 filles dont l'âge variait de 4 à 15 ans.

L'histoire familiale est négative, sauf dans la première observation où le cousin germain maternel était mongol et dans l'observation N°4 où le grand-père paternel était albinos.

L'autopsie pratiquée chez un enfant de 6 ans, décédé à la suite d'une entérite suraigüe, révèle une fibroélastose de l'endocarde, un kyste du septum pellucidum et l'absence du segment postérieur du corps calleux.

ooo

A la même époque, à Paris, JOB, ROSSIER et GRANDPREY publient l'observation d'une fillette de 11 ans répondant à la description de Rubinstein et Taybi.

Cette fillette fut hospitalisée pour lithiase rénale unilatérale avec calcul coralliforme de nature phospho- calcique sans anomalies morphologiques de l'arbre urinaire.

ooo

En 1965, J. JANCAR en Grande-Bretagne, rapporte le cas d'un homme de 22 ans atteint de toutes les anomalies majeures avec un développement pubertaire normal, des testicules de volume légèrement plus important que la normale et bien descendus dans le scrotum.

Il étudie également les dermatoglyphes des mains et des pieds du patient et attire l'attention sur une inhabituelle boucle radiale du 4^{ème} doigt de la main droite.

Il fait aussi remarquer avec JESSENER (1959) que la période critique du développement des mains et des pieds était la 7^{ème} semaine de grossesse, qui correspond à la période la plus vulnérable pendant la grossesse pour la formation du visage.

ooo

RUBINSTEIN et TAYBI, en 1965, font une seconde publication, groupant ainsi 3 nouveaux cas personnels, 24 observations de médecins Américains, Européens et Asiatiques, plus 6 cas non publiés encore, apportant essentiellement les particularités de chaque cas.

Ils confirment alors les 4 signes pathognomoniques du syndrome, et dressent un tableau comprenant 23 signes ainsi que leur fréquence sur 13 patients, soit 5 femmes et 8 hommes dont l'âge est compris entre 3 ans et 16 ans.

Ils retrouvent dans tous les cas :

- un retard psycho-moteur

- des anomalies des pouces et des gros orteils
- un palais ogival
- des anomalies des yeux.

Dans 11 cas sur 13 : un axe antimongoloïde des yeux

Dans 10 cas : une exotrophie ou exophorie
un nez crochu

Dans 7 cas : des troubles de l'acuité visuelle
des gros orteils

Dans 4 cas : un épicanthus

Dans 2 cas : un dédoublement de la phalange distale des
pouces.

Plus des anomalies des phalanges distales diverses, un âge osseux perturbé, un élargissement du foramen magnum, et une ectopie testiculaire ~~grosse~~ franche dans 3 cas, ainsi qu'une descente testiculaire incomplète dans 3 cas de la série de 13 patients comprenant 8 de sexe mâle.

Dans cette publication, Rubinstein et Taybi soulignent de plus, dans le cas N° 12 que sa patiente, âgée de 16 ans présentait :

- un développement précoce des seins
- qu'elle n'avait été menstruée qu'une seule fois
alors qu'elle n'avait pas encore de signes secon-

daires de la puberté: pas de poils pubiens ni axillaires.

L'investigation gynécologique n'a pas été faite et nous n'avons pas de données plus précises, ce qui dans notre cas aurait été un point de comparaison avec notre propositus Diane D.

ooo

JOHNSON de Los-Angeles, décrit en Février 1966, 6 nouveaux cas et les compare aux cas de Rubinstein et Taybi. Il reprend toutes les anomalies décrites par les auteurs du syndrome, et individualise 13 nouveaux signes chez ses patients.

	RUBINSTEIN et	
	<u>JOHNSON</u>	<u>TAYBI</u>
- des longs cils	6	0
- des oreilles mal ourlées	6	0
- une implantation basse des oreilles	5	0
- un espace important entre les mamalons	2	0
- un occiput plat	2	0

Des anomalies congénitales cardiaques dans 2 cas

Une clinodactylie des 4 ème orteils dans 2 cas

Une mégalocornée, un stridor, des signes de constipation, des
mamelons surnuméraires, une anomalie rénale, une clinodactylie
des 4ème et 5 ème doigts.

ooo

La même année, KUHNICK, rapporte le cas d'une en-
fant de 10 ans $\frac{1}{2}$ atteinte, de plus, d'une incapacité complète
d'expression verbale, alors qu'elle pouvait comprendre et
exécuter des ordres simples.

ooo

En Mars 1966, au Canada, ROBINSON, MILLERCOOK,
TISCHLER, SMITH, RIDDLE, DUTTON, GREEN et RICHARDS publient
les cas de 2 enfants : une fillette âgée de 3 ans, et un
garçon de 16 ans, porteurs du syndrome de Rubinstein et Taybi.
Ils décrivent un certain "Patterns" (aspect) des dermatoglyphes
qui peuvent aider au diagnostic.

Nous reprendrons cette analyse des dermatoglyphes au chapitre
suivant avec la description de BERG.

ooo

Aux U.S.A, BERG et ses collaborateurs, à propos de 6 cas de sexe féminin observés, font une étude complète clinique, familiale, et insistent en donnant les critères et les anomalies des dermatoglyphes dans le syndrome de Rubinstein et Taybi.

Anomalies comprenant :

- un nombre de crêtes digitales à la limite inférieure de la normale
- un triradius surnuméraire à l'extrémité distale des pouces
- un nombre important d'aspects inhabituels dans la région thénarienne, hypothénarienne et dans le 3^{ème} pli interdigital, plus un déplacement latéral du triradius dans la région hallucale accompagné parfois d'un triradius en forme de "e".

ooo

En 1967 GIROUX et MILLER trouvent un aspect semblable à celui de Berg dans le 1^{er} espace interdigital et dans la région thénarienne chez 16 patients sur 18, c'est à dire dans 89% des cas présentant le syndrome de Rubinstein et Taybi. Giroux et Miller mirent en parallèle ce chiffre à un sondage effectué dans un échantillon de 1 000 élèves Canadiens. Ce sondage révèle alors que 11% de l'échantillon présentent ces mêmes dermatoglyphes. Ils trouvent également chez ces patients de grands angles "atd" et des boucles anormalement longues et déformées dans la région hallucale du pied.

Par la suite, PENROSE analyse les dermatoglyphes d'un cas analogue et obtient des résultats identiques.

ooo

A la même époque JELIUS et SAINT-ROME publient le cas d'un garçon né en Mars 1964 présentant le syndrome de Rubinstein et Taybi, et atteint de crise convulsive généralisée type grand mal.

Cette observation présente certains caractères intéressants du point de vue génétique, car, contrairement aux publications précédentes, la consanguinité est ici retrouvée, et l'étude de l'arbre généalogique révèle que les arrières grand-pères maternel et paternel du propositus sont frères, que les parents de l'enfant malade sont cousins au second degré, de plus, la tante paternelle présente des convulsions et de l'arriération mentale.

ooo

En Février 1967, DUDING et ses collaborateurs rapportent le cas de 3 frères d'une fratrie de 5 enfants dont 2 sont normaux et dont les 3 autres sont atteints d'anomalies

- au niveau des orteils, avec raccourcissement, séparation marquée entre le gros orteil et les autres doigts des pieds, ainsi que d'autres anomalies telles que raccourcissement des métastases et des phalanges, une ossification et une fusion entre le second et le 3^{ème} métatarsien.
- Au niveau des doigts , un raccourcissement et élargissement des phalanges distales des 4 premiers doigts.
- Au niveau du palais , Les trois enfants sont nés porteurs de fentes palatines, opérées durant la première année de leur vie. Ils présentent de plus un palais ogival
- Les trois enfants sont atteints de surdité
- Leur Q.I est aux environs de 75.

L'auteur compare ces 3 cas à ceux de Rubinstein et Taybi et propose d'élargir le syndrome et de grouper toutes ces anomalies sous le nom :

"Syndrome des oreilles, du palais et des doigts."

ooo

A la même époque, PADFIELD et ses collaborateurs au Canada présentent une série de 17 cas dans laquelle 16 d'entre eux avaient été diagnostiqués par la simple inspection du visage et des mains de tous les 4 838 pensionnaires de trois institutions pour retardés mentaux de la province de l'Ontario.

Padfield décrit tout spécialement l'histoire familiale des 16 patients i.e

- l'âge maternel à la naissance des enfants était compris entre 18 et 37 ans
- l'âge paternel était compris entre 22 et 41 ans
- Un enfant était le résultat d'inceste entre le père et sa fille
- Il n'y avait pas d'autres cas de consanguinité
- Dans 2 cas l'on retrouvait des difficultés lors de la grossesse
- Il n'y avait aucune relation entre l'enfant atteint et son ordre de naissance dans la fratrie
- sur les 17 cas, Padfield retrouve 8 familles qui comprenaient des jeunes frères ou soeurs tout à fait normaux.

D'après cette étude de Padfield, la fréquence du syndrome de Rubinstein et Taybi dans la population reste inconnue.

Par contre, dans une population de retardés mentaux dont l'âge est supérieur à 5 ans, il retrouve 1 cas sur 300.

Berg, en 1966, trouve 3 cas sur 1 600 enfants retardés, soit une fréquence de 1 sur 500.

Dans l'étude des cariotypes, ils retrouvent un enfant porteur d'un 16 ème chromosome plus grand que la normale. Cependant cette anomalie avait été trouvée chez 6 parents du patient, qui, eux, étaient tous cliniquement normaux.

JACOBS et BRUNTON en 1965 ont également individualisé ce 16 ème chromosome plus grand que la normale mais chez des individus strictement normaux.

PADFIELD compare aussi les dermatoglyphes des 16 patients à ceux de Berg, de Giroux et Miller, et retrouve les mêmes caractéristiques.

ooo

A la même date, les auteurs lyonnais SELLEM, SALLE et MONNET, a propos d'une nouvelle observation personnelle, rappellent les caractères cliniques majeurs de cette affection qu'ils trouvent également chez leur patiente, toutefois avec une petite note particulière i.e l'existence d'une craniosynostose secondaire à la microcéphalie ayant entraîné une intervention chirurgicale.

ooo

En juin 1967 SALMON présente 2 nouveaux cas et pense que le diagnostic peut être porté dès la naissance uniquement sur les anomalies caractéristiques des pouces et des gros orteils raccourcis et élargis en forme de spatule.

ooo

FREZAL et ses collaborateurs publient le cas d'une fillette de 6 mois dont la particularité réside dans la précocité du diagnostic.

Cette patiente présente de plus un glaucome congénital jamais encore rencontré dans les précédentes publications.

ooo

En Novembre 1967, VERGER et ses collaborateurs rapportent le cas d'une fillette de 3 ans atteinte du syndrome de Rubinstein et Taybi, présentant une lithiase pyelo-calicielle et urétérale droite, probablement malformative car sans sténose urétérale.

Lithiase ayant nécessité une néphrectomie.

L'association du syndrome de Rubinstein et Taybi et d'une lithiase rénale avait été signalée dans l'observation de JOB et de ses collaborateurs.

On remarquera également que dans ce cas, le Q.I. était subnormal contrairement à la règle mais qu'il existait un retard important du langage. (Q.I. = 94)

ooo

En même temps, MARTIN diagnostique chez un nouveau-né de 6 jours, par la simple inspection, le syndrome de Rubinstein et Taybi, confirmant ainsi la publication précédente de SALMON.

ooo

Mc ARTHUR en 1967, au Canada publie 3 nouveaux cas : 2 filles et 1 garçon dont l'âge est compris entre 8 et 9 ans.

Ces 3 cas répondent à la description princepte de Rubinstein et Taybi. L'auteur semble avoir recherché d'autres anomalies que celles déjà décrites.

Il précise bien que les patients n'étaient pas porteurs de malformations cardio-vasculaires, ni de malformations du système nerveux central, ni d'anomalies du système génito-urinaire.

Toutefois, dans le cas qui nous intéresse ici, il ne précise pas les examens complémentaires effectués pour éliminer une bifidité utérine.

ooo

R. LARING et W. HARPER décrivent par contre un garçon de 14 ans $\frac{1}{2}$, issu d'une fratrie de 10, présentant le syndrome de Rubinstein et Taybi, et porteur de plus d'un bloc de branche droite et d'une insuffisance aortique congénitale dont l'étiologie reste inconnue.

ooo

En 1968, l'observation de WILSON pose le diagnostic différentiel entre le syndrome de Rubinstein et Taybi, et la trisomie D1.

Wilson conclue que le diagnostique du syndrome de Rubinstein et Taybi est basé essentiellement sur des caractères physiques qui sont difficilement mesurables avec précision? et qu'ils ne devraient pas suffire au diagnostic.

En effet, Wilson rapporte 3 cas d'enfants porteurs de trisomie D 1, alors qu'on les considérait initialement comme des syndromes de Rubinstein et Taybi, compte-tenu des gros orteils élargis et raccourcis et de l'aspect du nez.

Ces deux signes semblaient suffisants pour porter le diagnostic du syndrome de Rubinstein et Taybi, mais ils se rencontrent également dans la trisomie D 1.

Le second point important de cette observation est la bifidité utérine avec double col et dédoublement du vagin trouvée dans le 1er cas de Wilson chez l'enfant G.M...

Le diagnostic de syndrome de Rubinstein et Taybi avait dans ce cas aussi, été porté sur la présence seule des pouces et des gros orteils élargis et raccourcis et sur l'aspect du nez aquilin.

Le cariotype montrait une trisomie D 1 sans qu'on puisse l'identifier au 13^{ème}, 14^{ème} ou 15^{ème} chromosome.

Cette enfant est décédée d'anomalies cardiaques avec communication atrio-ventriculaire.

C'est à l'autopsie que l'on porta le diagnostic de bifidité utérine, cervicale et vaginale.

Seul ce cas dans la littérature aurait pu être comparé à celui de notre propositus Diane D..., mais il semble bien d'après Wilson que le diagnostic de syndrome de Rubinstein et Taybi soit contesté en faveur de la trisomie D.

ooo

A Paris, en 1968, HAYEM, BOISSE ET leurs collaborateurs rapportent une nouvelle observation tout à fait typique de syndrome de Rubinstein et Taybi en la rapprochant d'anomalies plus discrètes retrouvées chez une soeur de leur patiente.

Les auteurs posent ainsi le problème des formes dégradées et de la nature familiale et héréditaire du syndrome de Rubinstein et Taybi, en comparant les 2 soeurs :

Catherine L... porteuse du syndrome typique et sa jeune soeur Sophie L... présentant un tableau associant: retard statural, retard psycho-moteur, microcéphalie, strabisme, hypertelorisme, plus un aspect radiologique très légèrement anormal de la 2^{ème} phalange des pouces et des gros orteils.

ooo

C'est en 1968 que Rubinstein et Taybi publient leur dernier rapport groupant les 114 cas connus mondialement, comprenant 58 garçons et 56 filles.

Ils regroupent toutes les anomalies rencontrées dans ces cas et donnent les signes cliniques les plus caractéristiques qui sont

* Retard psycho-moteur

* Raccourcissement de la phalange terminale des pouces
et un épaissement des gros orteils

- * Un périmètre crânien inférieur au 50 ème percentile
- * Un nez aquilin
- * Un palais ogival
- * Un axe antimongoloïde des yeux
- * Une ectopie ou descente testiculaire incomplète dans le scrotum chez les mâles.

ooo

Par la suite, LEVY, LEBLOND, et leurs collaborateurs rapportent en France 4 nouveaux cas du syndrome de Rubinstein et Taybi, comportant des anomalies inhabituelles.

Comme FREZAL et ses collaborateurs, ils soulignent un nouveau cas d'association avec un glaucome congénital.

Il est à noter que le frère aîné de l'enfant décrit dans la 4 ème observation est probablement atteint du même syndrome si l'on se fie à la ressemblance morphologique.

L'existence de 2 cas dans la même famille nous est déjà connue par les travaux de JOHNSON et TAKEUCHI, ainsi que par ceux de HAYEM, BOISSE et leurs collaborateurs dans l'étude clinique d'un syndrome de Rubinstein et Taybi prouvé et de sa jeune soeur présentant une forme frustre décrite précédemment.

Ceci pose la possibilité d'un syndrome familial et le diagnostic des formes frustres.

ooo

La dernière observation connue, celle de WALTER et COX, mentionne la présence du syndrome de Rubinstein et Taybi chez un enfant Australien de 2 ans, de père de race blanche et de mère Japonaise.

Ce dernier cas étend donc l'universalité du syndrome de Rubinstein et Taybi.

ooo

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

RUBINSTEIN, dans sa dernière publication " The broad thumbs syndrome- Progress report 1968 " en Février 1968, regroupe les 114 cas connus et décrits comprenant 13 cas personnels.

Il dresse un tableau résumant tous les signes pathologiques observés chez ces malades.

Nous nous proposons de reprendre avec lui les différentes anomalies par ordre de fréquence décroissante afin de les comparer à celles de notre patiente Diane D...

Au total, RUBINSTEIN, étudie 58 cas de sexe masculin, (dont 1 de couleur noire), et 56 cas de sexe féminin.

- 1'âge des patients étudiés est compris entre 2 jours et 49 ans.
- 10 des malades sont décédés. La cause de leur décès était :
 - * détresse respiratoire à l'âge de 8 jours (cas N° 25)
 - * méningite à l'âge de 2 semaines (cas N° 27)
 - * broncho-pneumonie à l'âge de 5 mois $\frac{1}{2}$
 - * pneumonie à 22 mois (cas N°15)
 - * entérite à 6 ans (cas N°2)
 - * traumatisme et infection respiratoire à 9 ans
 - * tumeur cérébrale à 14 ans
 - * leucémie aïgue à 17 ans.

FREQUENCE DES SIGNES DANS LES 114 CAS DE RUBINSTEIN ET TAYBI.
RECHERCHE DE CES ANOMALIES ET SIGNES CHEZ DIANE D...
CLASSIFICATION PAR ORDRE DE FREQUENCE DECROISSANTE.

Don Don Don Don Don Don Don

| Caractères recherchés | Pos. | Nég. | Non const; | Cas de DIANE D... | | |
|---|------|------|------------|-------------------|---|---|
| | + | - | | + | - | |
| 1. Elargissement pouce et gros orteil | 114 | 0 | 0 | + | | |
| 2. Retard psycho-moteur | 108 | 0 | 6 | + | | |
| 3. Fissure palpébrale et axe antimongoloïde des yeux. | 104 | 7 | 3 | + | | |
| 4. Taille du dessus du 50e percentil. | 102 | 3 | 9 | | | |
| 5. Palais ogival | 99 | 4 | 11 | ++ | | |
| 6. Nez aquilin | 97 | 14 | 3 | ++ | | |
| 7. Périmètre cranien inférieur à 50 percentil | 93 | 3 | 18 | | | |
| 8. Hypertélorisme apparent | 78 | 12 | 24 | + | | |
| 9. Q.I. inférieur à 50 | 74 | 15 | 25 | + | | |
| 10. Strabisme | 74 | 23 | 17 | + | | |
| 11. Elargissement de la racine du nez | 70 | 32 | 12 | + | | |
| 12. Oreille : anomalies minimales par leur position, leur axe, leur forme et leur taille. | 66 | 33 | 15 | + | | |
| 13. Elargissement des phalanges distales des autres doigts. | 63 | 24 | 27 | + | | |
| 14. Elargissement des ailes du nez. | 62 | 22 | 30 | + | | |
| 15. Alimentation difficile durant l'enfance. | 57 | 18 | 43 | + | | Vomissement de lait jusqu'à deux ans.
Vomissement aux pleurs |

| Caractères recherchés | Pos. | Nég. | Non constaté | Cas de DIANE D... | |
|--|------|------|--------------|-------------------|---|
| | + | - | | + | - |
| 16. Sourcils épais et arqués. | 57 | 45 | 12 | + | |
| 17. Epicanthus. | 54 | 46 | 14 | + | |
| 18. Rétrognatisme moyen | 54 | 25 | 35 | + | |
| 19. Détresse respiratoire néonatale ou infections respiratoires récurrentes | 53 | 18 | 43 | + | |
| 20. Age osseux inférieur au 50e percentil. | 47 | 7 | 60 | | |
| 21. Hirsutisme. | 46 | 26 | 42 | + | |
| 22. Ectopie testiculaire ou descente incomplète. | 44 | 7 | 7 | | - |
| 23. Front proéminent. | 41 | 40 | 33 | + | |
| 24. Démarche rigide. | 40 | 16 | 58 | + | |
| 25. Réflexes Ostéotendineux augmentés. | 37 | 34 | 43 | + | |
| 26. Petite bouche. | 37 | 47 | 30 | | |
| 27. Hémangiome capillaire plat sur le front, le cou ou le dos. | 36 | 43 | 35 | | - |
| 28. Anomalies des côtes et du sternum. :
- Fusion prématurée
- côte tordue
- côte cervicale
- Fusion des 1er et 2ème côte. | 35 | 28 | 51 | | |
| 29. Chevauchement des doigts de pied | 35 | 30 | 49 | | - |
| 30. Hypotomie. Laxité ligamentaire. | 35 | 31 | 48 | + | |

épais du côté nasal et à la queue du sourcil.

Laryngite, trachéotomie à 4 ans.

Non constaté

Bras gauche : 200°
Bras droit : 190°

| Caractères recherchés | Pos | Nég | Non | Cas de DIANE D... | | |
|--|-----|-----|----------|-------------------|---|---|
| | + | - | constaté | + | - | |
| 31. Angulation et déformation des doigts avec forme anormale de la phalange distale. | 35 | 56 | 23 | | - | Normale |
| 32. Anomalie vertébrale
- spina bifida
- cyphose, lordose,
scoliose. | 31 | 19 | 64 | | - | |
| 33. Trouble de l'acuité visuelle. | 29 | 17 | 68 | + | | dernière phalange petite, non aminci |
| 34. Clinodactilie des 5 doigts | 29 | 37 | 48 | | - | |
| 35. Allure de singe. | 29 | 37 | 48 | | | |
| 36. Elargissement et retard de fermeture de la fontanelle antérieure. | 28 | 16 | 70 | | - | |
| 37. Constipation. | 28 | 36 | 50 | | - | Diarrhéique. |
| 38. Souffle cardiaque. | 28 | 63 | 23 | | - | |
| 39. Anomalies E.E.G. | 27 | 63 | 76 | + | | Cf. chapitre précédent. |
| 40. Sourire sous forme de grimace. | 22 | 9 | 83 | + | | sourire bouche en V yeux fermés. |
| 41. Anomalie ou maladie rénale. | 18 | 19 | 77 | | - | |
| 42. Ptosis. | 18 | 75 | 21 | + | | |
| 43. Poids de naissance : inférieur ou égal à : 2.500 grs. | 17 | 63 | 34 | | - | 3.004 Grs. |
| 44. Foramen pariétal | 16 | 26 | 72 | | | |
| 45. Maladie cardiaque congénitale ou autre. | 16 | 44 | 54 | | - | Bloc de branche. |
| 46. Trou occipital élargi | 15 | 8 | 91 | | | |
| 47. Longs cils | 15 | 19 | 80 | + | | |
| 48. Gros orteil : déformation en augmentation avec la forme anormale de la phalange proximale ou du 1er metatarsien. | 15 | 60 | 39 | + | | court, élargi, angulation normale, ongle incarné; 2p. pais. |

| Caractères recherchés | Pos. | Nég. | Non constaté | Cas de DIANE D... | | |
|--|------|------|--------------|-------------------|---|---|
| | + | - | | + | - | |
| 49. Q.I. supérieur à 50 | 15 | 74 | 25 | | | |
| 50. Allergies :
-rhume des foins,
-asthme;
-eczéma. | 14 | 20 | 80 | + | | jusqu'à l'âge de
10 ans, une fois
par mois.
Rhume des foins. |
| 51. Age paternel supérieur
ou égal à 35 ans. | 14 | 51 | 49 | | | |
| 52. Anomalies pelviennes :
-angle acétabulaire apla-
ti,
-aile iliaque évasé,
-ischion crochu. | 13 | 6 | 95 | + | | |
| 53. Obstruction du canal
nasolacrimal. | 13 | 23 | 78 | | - | |
| 54. CRISES CONVULSIVES. | 11 | 36 | 67 | | - | |
| 55. Pli plantaire profond
entre le 1er et le 2e
orteil. | 10 | 9 | 95 | | | Plus ou moins. |
| 56. Poumon : lobe anormal | 8 | 7 | 99 | | | |
| 57. Gros orteil avec phalan-
ge distale double. | 8 | 51 | 55 | | - | |
| 58. Mamelon surnuméraire. | 8 | 53 | 53 | | - | |
| 59. Age maternel supérieur
ou égal à 35 ans. | 8 | 62 | 44 | | - | |
| 60. Polyhydramnios | 7 | 48 | 59 | | - | |
| 61. Gros orteil avec phalan-
ge proximale dédoublée. | 6 | 52 | 56 | | - | |
| 62. Absence de corps calleux
à l'autopsie ou au P.E.G. | 5 | 7 | 102 | | | Pas de P.E.G. |
| 63. Anomalie cytogénétique | 4 | 53 | 57 | | - | |

En dressant ce tableau comparatif par ordre de fréquence, des 63 signes étudiés par RUBINSTEIN et TAYBI sur 114 patients, et en le comparant à l'étude de notre propositus, nous voyons que :

- Diane D... présente les 25 signes les plus importants (+ de 90%)

- sur 63 signes, 16 signes secondaires manquant dans le pourcentage de fois observé est inférieur à 20%

- * elle n'a pas d'hémorragie capillaire
- * pas de chevauchement des doigts de pieds
- * pas d'angulation et déformation des doigts avec forme anormale de la phalange distale
- * pas d'anomalies vertébrales
- * pas de souffle cardiaque
- * pas d'anomalies rénales
- * pas d'antécédent de crise convulsive
- * pas de dédoublement de la phalange distale des gros orteils
- * pas de mamelon surnuméraire
- * pas de polyhydramnios
- * pas de dédoublement de la phalange proximale des gros orteils
- * pas d'anomalies cyto-génétiques

La similitude entre notre malade et les cas décrits dans la littérature, paraît indéniable.

LES ANOMALIES DIGITALES

décrivent par RUBINSTEIN et TAYBI comportent : un élargissement des pouces et des gros orteils dans tous les cas, un élargissement des phalanges

distales des autres doigts (63 cas)

Notre patiente, présente les mêmes anomalies.

UN RETARD PSYCHO-MOTEUR

dans 100% des cas; avec
un Q.I. inférieur à 50 dans 74% .

Diane D... a un Q.I. à 38. Dans seulement 15 cas sur 114
le Q.I. est légèrement supérieur à 50.

LES ANOMALIES CRANIO-FACIALES

citées par RUBINSTEIN et
TAYBI sont les suivantes:

- * fissure palpébrale et axe antimongoloïde
des yeux dans 104 cas
- * palais ogival dans 99 cas
- * nez aquilin ou droit 97 cas
- * micro-céphalie dans 93 cas

Il s'y ajoutent de nombreuses anomalies oculaires dont les
principales sont une exophorie, des erreurs de réfraction,
un aspect anti-mongoloïde des fentes palpébrales, et dont
les moins fréquentes comportent cataracte, colobome,
épicanthus, ptosis, enophtalmie unilatérale, atrophie
optique.

Diane D... présente comme eux des fentes palpébrales de
type antimongoloïde, un strabisme. L'analogie est évidente.

D'autres symptômes moins constants sont souvent décrits :
malformations oculaires, rénales, cardiaques, etc...

LE PROBLEME GYNECOLOGIQUE

n'a été envisagé que très
rarement. Notre observation nous semble intéressante, car
elle comporte la présence chez une fillette de 13 ans
atteinte du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI l'association
de ce syndrome et d'une bifidité utérine se manifestant
par des ménométrorragies depuis l'âge de 8 ans.

POINTS PARTICULIERS DE DIANE D...

L ' E X A M E N

G Y N E C O L O G I Q U E

Nous pouvons rappeler que la raison d'hospitalisation principale de Diane D... était

- d'ordre ménométrorragique et polyménorrhé
- que notre patiente âgée de 13 ans actuellement a eu ses premières menstruations à 8 ans et d'annuelles qu'elles étaient de 8 à 9 ans; celles-ci surviennent 1 fois tous les 3 mois à 10 ans, tous les 2 mois à 11 ans, tous les mois à 12 ans, et tous les 15 jours actuellement. Leur durée, également progressive, tend à atteindre la semaine.
Ces menstruations restent indolorent et se prolongent d'un écoulement vaginal brunâtre, nauséabond, plus ou moins abondant.

LE PROBLEME GYNECOLOGIQUE

consisterait d'une part

- 1) d'éliminer une pathologie organique
- 2) de faire le diagnostic de la présence ou non d'ovulation et de rechercher l'origine de ces saignements afin d'instituer un traitement approprié.

A L'EXAMEN GYNECOLOGIQUE

A l'inspection :

Absence de pilosité pubienne et vulve nettement hypotrophique.

Un hymen annulaire empêche l'exploration digitale du vagin et du col utérin. Toutefois, le frottis vaginal est fait à l'aide d'une tige montée par cet orifice.

Au toucher rectal :

On peut mettre en évidence une masse mobile qui correspond à l'utérus, mais légèrement déviée à gauche.

Les annexes ne sont pas palpables à cause de l'obésité de la patiente.

Devant ces ménométrorragies et cet utérus dévié à gauche, il fut décidé par la gynécologue (Docteur RIOUX) de procéder à la laparoscopie afin de préciser le diagnostic et de pouvoir prendre une décision finale, quant au traitement.

LAPAROSCOPIE pratiquée le 22 Avril 1970 par le Docteur RIOUX.

Le 22 Avril 1970, sous anesthésie générale, on répétait l'examen gynécologique qui ne faisait que confirmer les constatations ci-haut mentionnées.

Puis, l'inspection laparoscopique nous permet d'observer :

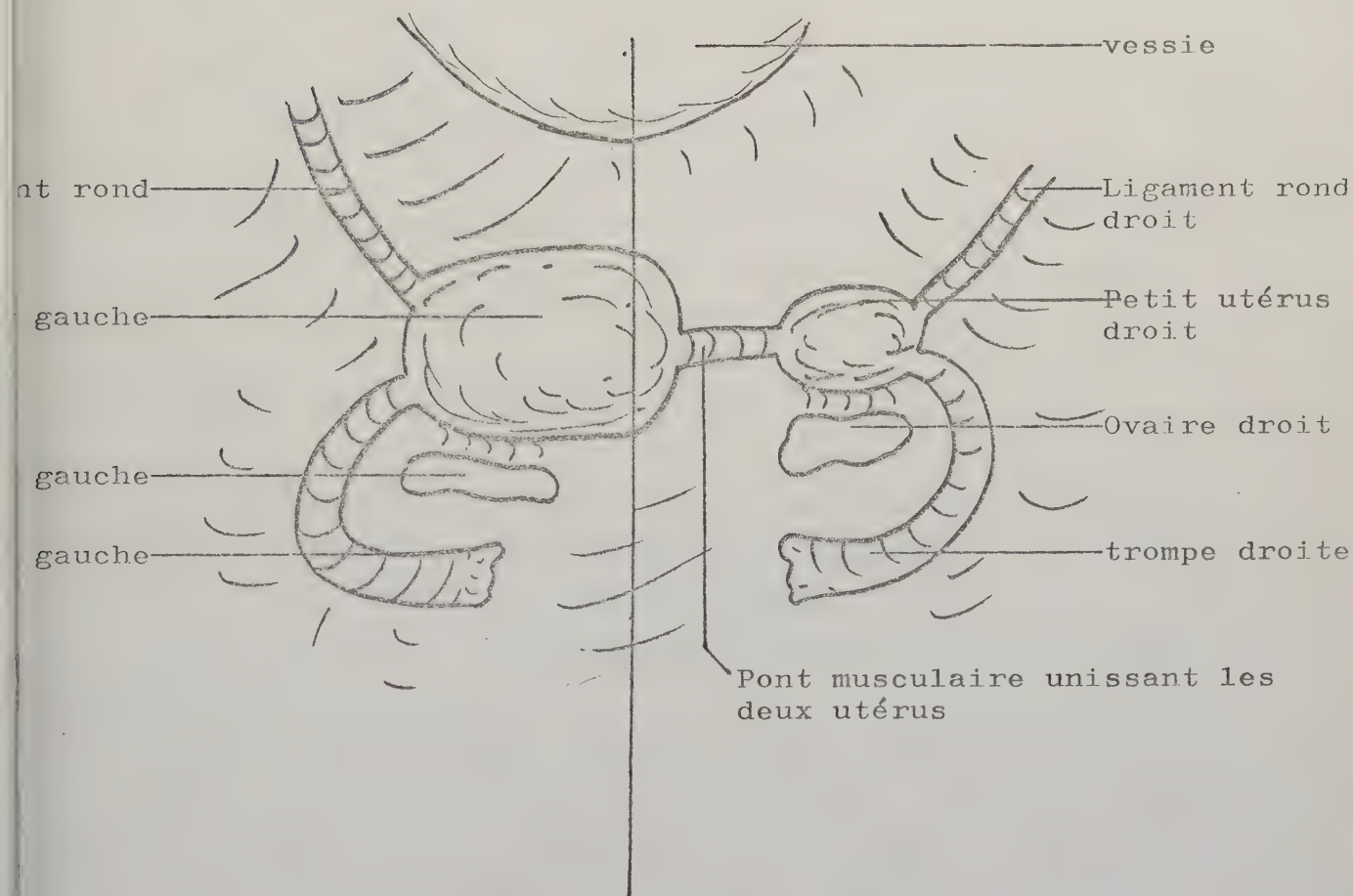
L'ovaire gauche qui est de volume normal mais blanc nacré, sans aucun signe d'ovulation récente ou ancienne.

Cet ovaire est attaché à l'utérus par un ligament utéro-ovarien anormalement court. La trompe gauche est sensiblement normale mais courte.

L'utérus est normal pour une nullipare,
il est bien mobile mais, du côté droit,
il est connecté par un cordon musculaire
à un autre petit utérus dont le volume
est à peu près 1/4 de celui de gauche.

GAUCHE

DROIT



SCHEMA DE LAPAROSCOPIE ET POSITION DES DEUX UTERUS

Ce petit utérus droit est lui-aussi suivi d'une trompe droite et est rattaché à un ovaire de volume normal, blanc nacré et ne présentant aucun signe d'ovulation.

Il aurait été fort intéressant de faire un test au bleu de méthylène pour évaluer la perméabilité tubaire gauche et pour vérifier s'il y avait une lumière à l'intérieur du pont unissant les deux utérus.

Malheureusement, l'exiguïté du vagin ne permettait pas d'introduire l'instrumentation nécessaire.

LA BIOPSIE ovarienne

n'a pu non plus être pratiquée,
la pince à biopsie étant souillée.

LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- les frottis vaginaux faits à 2 reprises au cours d'un cycle menstruel ont montré

- * une flore mixte

- * une morphologie cellulaire normale

- l'élimination urinaire des oestrogènes des 24 h

Taux : 68,2 mg/24h (N : 4 à 60)

Créatinurie : 2,3 g/24h (N : 0,8 à 1,5)

Volume urinaire : 1975 cc/24h

Pregnanédiol : 4,2 mg/24h

Normal phase proliférative

0,5 à 1,5

Normal phase lutéinique

2,0 à 7,0

Prégnanétriol : 3,1 mg/24h (N : 0,3 à 1,1)

La courbe de température basale était monophasique au décours de l'hospitalisation.

DIAGNOSTIC

L'examen clinique, l'absence de pilosité pubienne et axillaire, la vulve hypotrophique, les mamelons dépourvus de pigmentation, la monophasie de la courbe de température basale, l'aspect semblable des frottis vaginaux au décours d'un cycle menstruel; l'aspect infantil des ovaires sans traces cicatricielles anciennes ou récentes de corps jaune, confirment le diagnostic de ménométrorragie d'origine anovulatoire chez une fillette présentant une infirmité utérine.

DISCUSSION THERAPEUTIQUE

Il a été décidé de cycliser la patiente avec des progestogènes uniquement, espérant que la quantité d'oestrogènes endogènes sera suffisante pour sensibiliser l'endomètre et permettre ce curetage médical mensuel.

Le traitement oestro-progestatif a été rejeté comme 1er traitement car il aurait comme effet secondaire important d'arrêter la croissance chez cette fillette qui pourrait peut-être gagner quelques centimètres.

EVOLUTION DE DIANE D... SOUS L'EFFET DU TRAITEMENT :

Traité par le PRIVEROL à la posologie de 2 comprimés par jour, du 1er au 5 de chaque mois, Diane D... est menstruée 6 jours après l'arrêt du traitement pendant 4 à 5 jours.

Elle présente des pertes d'abondance normale (3 serviettes par jour).

Pas de métrorragie.

Il semble donc que pour le traitement médical, ce soit satisfaisant.

Il est à signaler également que Diane a une augmentation pondérale de 20 livres (9 kg) en 3 mois.

Elle est passée de 140 livres à 160 livres.

On note également un début de pilosité pubienne et axillaire (3 mois après le traitement).

D I S C U S S I O N

Le problème gynécologique n'a été abordé que très rarement.

Notre observation nous semble intéressante, car elle comporte la présence chez une fillette de 13 ans; atteinte du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI, l'association à une bifidité utérine se manifestant par des ménométrorragies depuis l'âge de 8 ans.

Cette bifidité utérine découverte par laparoscopie était-elle fortuitement associée au syndrome dysmorphique ou résulte-t-elle du même état malformatif?

Seule dans la littérature, Miriam.G.WILSON (en 1968) rencontre à l'autopsie de G.M..., décédée à l'âge de 15 jours d'anomalies cardiaques congénitales; un dédoublement du vagin du col utérin et de l'utérus.

Mais WILSON conteste le diagnostic de syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI porté chez sa patiente, car elle démontre en effet que celle-ci est atteinte de Trisomy D.

Bien souvent, l'absence d'anomalies morphologiques et fonctionnelles explique le silence des auteurs sur ce point.

Dans la soixantaine de cas de sexe féminin de la série de RUBINSTEIN et TAYBI, il a été mentionné 14 fois.

Tantôt la puberté a été normale, tantôt elle a été à des degrés variables retardée avec :

- * absence de pilosité

- * apparition tardive des règles et du développement mammaire.

La morphologie des organes génitaux externes était parfois normale, ailleurs, elle comportait de minimes malformations à titre d'hypertrophie clitoridienne ou d'adhésion vulvaire.

Un seul cas rapporte une assymétrie dans le développement des glandes mammaires, et un autre cas d'écoulement vaginal sans préciser les examens complémentaires gynécologiques ou l'étiologie des écoulements.

L'étude de Diane D... nous a permis de constater d'une part des anomalies morphologiques, et d'autre part des anomalies fonctionnelles.

Du point de vue morphologique :

L'on constate des glandes mammaires exagèrement développées pour l'âge de l'enfant, leur consistance ferme témoigne en faveur d'une richesse en tissu glandulaire plus que graisseux. La région mamelonnaire est dépourvue de pigmentation ainsi que de corps de Montgomery.

Il y a absence de pilosité dans les régions axillaires et pubienne.

L'aspect de la vulve est nettement hypotrophique.

L'exploration laparoscopique telle que décrite au chapitre précédent a mis en évidence une bifidité utérine et des ovaires d'aspect infantile, sans trace cicatricielle récente ou ancienne de corps jaune.

Les troubles fonctionnels :

Ils sont constitués d'une part par les ménométrorragies dont la périodicité n'a cessé de croître depuis l'âge de 8 ans, et d'autre part, par l'absence d'ovulation confirmée par l'aspect infantil des ovaires et la monophasie de la température basale prise au décours de l'hospitalisation.

E T I O L O G I E

L'étiologie de ce syndrome reste inconnue.

Il ne semble pas qu'elle ait un caractère familial, à l'exception d'un cas dans lequel les ascendants paternels du malade avaient des pouces larges, et de la publication de HAYEM et BOISSE qui signalent l'existence éventuelle de formes frustres dans la même fratrie.

L'étude clinique et radiologique de la famille, dans notre cas, ne confirme pas cette hypothèse.

L'âge des parents, le rang de naissance, l'histoire de la grossesse, sont sans particularités tant dans notre observation que dans celles des auteurs américains.

L'étude des cariotypes a toujours été négative

Il n'est donc pas possible actuellement de savoir s'il s'agit d'une génopathie ou d'une embryopathie.

C O N C L U S I O N

Depuis la 1 ère publication en 1963 par RUBINSTEIN et TAYBI du syndrome qui porte aujourd'hui leur nom, le nombre de cas décrits ne cesse de croître, et, est voisin de 120 aujourd'hui.

En reprenant toute la littérature médicale à ce sujet par ordre chronologique, nous voyons que les signes majeurs :

- élargissement et raccourcissement des pouces et des gros orteils
- retard psycho-moteur
- dysmorphie cranio faciale
- retard statural

décrits par RUBINSTEIN et TAYBI, conservant toujours leur place, mais dans un ordre qui se modifie sensiblement au fur et à mesure que le nombre des observations analysées est plus grand.

Leur existence permet d'évoquer le diagnostic dès la naissance, par la simple inspection, tel que décrit par SALMON en 1967.

La multiplicité des cas décrits rapporte un certain pourcentage d'autres anomalies, certes, non constantes, et, c'est ce que RUBINSTEIN et TAYBI appellent les signes accessoires constitués d'anomalies neurologiques, d'atteintes viscérales diverses, de troubles respiratoires dans la période néo-natale, d'anomalies cardiaques, rénales, oculaires.

Nous avons présenté l'observation clinique, biologique et radiologique de Diane D...; un chapitre est tout spécialement réservé à son étude gynécologique.

La revue de la littérature en insistant sur la particularité de chaque observation, et, en comparant le cas de notre propositus au tableau résumant l'ensemble des 63 signes cherchés et trouvés par RUBINSTEIN et TAYBI eux-mêmes, les malades atteints du syndrome nous prouvent :

- que Diane D... est incontestablement porteuse du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI
- et que nous décrivons pour la 1ère fois, l'association possible du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI avec une bifidité utérine.

La question posée à l'introduction de notre étude : cette bifidité utérine est-elle un élément constant du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI chez la femme, ou, est-ce une association fortuite, reste toujours posée...?

La preuve de la bifidité utérine ne s'accompagnant pas de troubles fonctionnels, reste difficile, et c'est peut-être ce qui explique le silence des auteurs à ce sujet.

En conséquence, la coïncidence :

- d'anomalies du tractus génital chez la femme atteinte du syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI n'est pas exclue, mais,
- l'association au syndrome n'est pas à rejeter d'emblée malgré la rareté des observations.

La réponse à cette question ne peut apparaître que par la recherche systématique des anomalies du tractus génital chez les patientes de sexe féminin présentant le syndrome de RUBINSTEIN et TAYBI.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur S. THIEFFRY

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BERG J.M., SMITH G.F., RIDLER M.A., DUTTON G., GREEN E.A.,
RICHARDS B.W. - On the association of broad thumbs and first
toes with other physical peculiarities and mental retardation.
(J.Ment.Def.Res., 1966, 10, 204.)
- 2 - COFFIN G.S. - Brachydactyly, peculiar facies and mental
retardation. (Amer.J.Disc.Child., 1964, 108, 351.)
- 3 - DAVIDSON B.C.C., ELLIS H., KUZEMBO J.A., ROBERTS D.F., -
Mental retardation with facial anomalies, broad thumbs and
toes and unusual dermatoglyphics. (Develop.Med.Child Neurol.
9, 588, 1967.)
- 4 - DUDDING B.A., GORLIN R.J., LANGER L.O. - The oto-palato-digital
syndrome - a new symptom-complex consisting of deafness,
dwaefism, cleft palate, characteristic facies and a genera-
lised bone dysplasia. (Amer.J.Dis.Child 1961, 113, 214.)
- 5 - FREZAL J., GABILAN J.C., DOMMERGUES J.P., DE GROUCHY J.,
ROYER P. - Un nouveau cas de syndrome de Rubinstein et Taybi.
(Arch.Fr.Péd. 1968, 25, 116.)
- 6 - GERBEAUX J., PARIENTE J., COSTIL J., - Un cas de syndrome de
Rubinstein et Taybi chez un enfant de 5 mois.
(Arch.Fr.Péd. 1968, 25, 465.)
- 7 - GIROUX J., MILLER J.R., - Dermatoglyphics of the broad thumb
and great toe syndrom. (Amer.J.Disc.Child. 1967, 113, 207.)
- 8 - JANCAR J. - Rubinstein-Taybi's syndrome. (J.Ment.Defic.Tes.,
1965, 9, 265.)
- 9 - GIORGO FILZY - Rubinstein-Taybi syndrome in a negro case
report 208.
- 10 - HAYEM H., BOISSE J., RETHORE M.O., LABRUNE M., HAMBOURG M.,
MOZICONACCI P. - Le syndrome de Rubinstein-Taybi. Discussion
des formes incomplètes et familiales. (Pédiatrie T XXV N°1,
p.89 à 102.)

- 11 - JELIU G., SAINT-ROME G. - Le syndrome de Rubinstein-Taybi
A propos d'une observation. (Un.Med.Can.96,22,1967.)
- 12 - JOB J.C., ROSSIER R., de GRANDPREY J. - Etudes sur les nanismes
constitutionnels. II. Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
(Sem.Hôp.Paris -Ann.Pédiat.-1964,11,646.)
- 13 - JOHNSON C.F. - Broad thumbs and broad great toes with facial
abnormalities and mental retardation. (J.Ped.1966,68,942.)
- 14 - KUSHNICK T. - Brachydactyly, facial abnormalities and mental
retardation. (Amer.J.Dis.Child.1966,111,96.)
- 15 - LAING C., HARPER W.H. - Rubinstein-Taybi syndrome, broad thumbs
and toes, facial abnormalities and mental retardation.
(Arizona Medicine 1967, June, 536.)
- 16 - LAMY M. - Syndrome de Rubinstein-Taybi. (Arch.Franç.Péd.1967,
24,472.)
- 17 - LATUFF H., YAMIN G., QUINTERO L.D. - Alteraciones de los dedos
de manos y pies, anomalías faciales y retardo mental.
(Bol.Hosp.Ninos,1964,6,195.)
- 18 - LEFEBVRE G., NUYTS J.P. - Le syndrome de Rubinstein-Taybi.
(La médecine infantile 1968,6,400.)
- 19 - LEVY-LEBLOND E., d'OELSNITZ M., VAILLAUD J.M., MAROTEAUX P. -
Le syndrome de Rubinstein et Taybi - à propos de quatre
observations - (Arch.Franç.Péd.1969,26,523.)
- 20 - MC ARTHUR R.G. - Rubinstein-Taybi syndrome : broad thumbs
and great toes, facial abnormalities and mental retar-
dation. (Can.Med.Ass.J.1967,96,462.)
- 21 - MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J., BILDSTEIN G., GARRARD M. - Syndrome
de Rubinstein-Taybi. (Arch.Franç.Péd.1968,25,480.)
- 22 - PADFIELD C.J., PARTINGTON M.W., SIMPSON N.E. - The Rubinstein-
Taybi syndrome. (Arch.Dis.Child.,1968,43,94.)
- 23 - ROBINSON G.C., MILLER J.R., COOK E.G., TISCHLER B. - Broad
thumbs and toes and mental retardation. (Amer.J.Dis.Child.,
1966,111,287.)
- 24 - RUBINSTEIN J.H., TAYBI H. - Broad thumbs and toes and facial
abnormalities. (Amer.J.Dis.Child.,1963,105,588.)

- 25-- RUBINSTEIN J.H. - A syndrome of mental retardation with abnormal facial features, and broad thumbs and great toes. (Proc.Int.Copenhagen Conf.Sci.Study,Ment.Retardation,1964,2,813.)
- 26 - RUBINSTEIN H., TAYBI J.- Broad thumbs and toes, and unusual facial features. A probable mental retardation syndrome. (Amer.J.Disc.Child.,105,588,1963.)
- 27 - RUBINSTEIN J.H. - The broad thumbs syndrome. (Progress report 1968.- Birth defects : original article series, Vol.V,N°2.February 1969.)
- 28- SALMON M.A. - The Rubinstein-Taybi syndrome : a report of two cases. (Arch.Dis.Child.,1968,43,102.)
- 29 - SELLEM C., SALLE B., MONNET P. - Syndrome de Rubinstein-Taybi à propos d'une nouvelle observation. (Pédiatrie TXXV,N°1, p.81 à 87.)
- 30 - SYMPOSIUM sur le syndrome de Rubinstein-Taybi, p.588, in Comptes rendus du premier Congrès de l'Association internationale pour l'étude scientifique de l'arriération mentale.(Un vol.,982p.,M.Jackson éd.,1967.)
- 31 - TAKEUCKI M. -Rubinstein-Taybi syndrome in two siblings gunma. (J.Méd.Sci.1966,15.)
- 32 - TAYBI H., RUBINSTEIN J.H.- Broad thumbs and toes and unusual facial features. (Amer.J.Roentgenol.1965,93,362.)
- 33 - VERGER P., GUILLARD J.M., SANDLER B., DUCROS E. - Syndrome de Rubinstein et Taybi. (Arch.Fr.Péd.1968,25,479.)
- 34 - WILSON M.G. - Rubinstein-Taybi and D1 trisomy syndromes. (J.Pédiat.,1968,73,404.)
- 35 - WALKER A.C., COX D.W., - The Rubinstein-Taybi syndrome. (Médical journal of Austria 1969,2,99,July 12.)

P L A N

| | <u>Pages</u> |
|---|--------------|
| I INTRODUCTION | 1 à 2 |
| II DESCRIPTION CLINIQUE PHYSIQUE ET
INVESTIGATION COMPLETE DE DIANE D... | 3 à 15 |
| III DERMATOGLYPHES DE DIANE D..., DU PERE
ET DE LA MERE | 16 à 20 |
| IV HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE | 21 à 34 |
| V COMPARAISON DE DIANE D... AU TABLEAU DE
RUBINSTEIN ET TAYBI | 35 à 41 |
| VI EXAMEN GYNECOLOGIQUE ET POINTS PARTICULIERS
DE DIANE D... | 42 à 49 |
| VII CONCLUSION | 50 à 52 |
| VIII BIBLIOGRAPHIE | 53 à 55 |

